

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 novembre 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/088096 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 243/00, 409/04, 405/04, 413/04, A61K 31/55,
C07D 409/04 // (C07D 333/00, 243/00)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01428

(22) Date de dépôt international : 25 avril 2002 (25.04.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/05648 26 avril 2001 (26.04.2001) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
NEURO3D [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100
Mulhouse (FR). UNIVERSITE LOUIS PASTEUR
[FR/FR]; 4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOUR-
GUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue de Bruhl,
F-67150 Hipsheim (FR). LAGOUGE, Yan [FR/FR]; 16,
cité Spach, F-67000 Strasbourg (FR). LUGNIER, Claire
[FR/FR]; 37, rue d'Ypres, F-67000 Strasbourg (FR).

(74) Mandataire : TEZIER HERMAN, Béatrice; Becker et
Associés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv) pour US
seulement

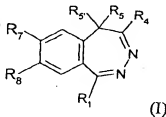
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

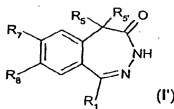
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOUNDS INHIBITING CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES, PREPARATION AND USES
THEREOF

(54) Titre: COMPOSES INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES, PREPARATION
ET UTILISATIONS



(I)



(I')

(57) Abstract: The invention concerns novel 2,3-benzodiazepine derivatives and their uses in the therapeutic field. The invention also concerns methods for preparing them and novel synthesis intermediates. The inventive compounds correspond more particularly to general formula (I) or (I').

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de type 2,3-benzodiazépines et leurs applications dans le domaine thérapeutique. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent plus particulièrement à la formule générale (I) ou (I').

WO 02/088096 A1

Composés inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques, préparation et utilisations

L'invention concerne de nouveaux dérivés de type 2,3-benzodiazépines et
5 leurs applications dans le domaine thérapeutique. Elle concerne également des
procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

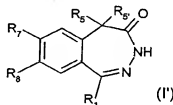
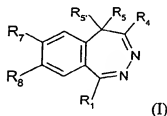
Les composés dont la synthèse est décrite dans la présente invention sont
nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes : ce
10 sont des inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques et tout
particulièrement de l'AMPC-phosphodiesterase de type 4 (PDE4), et à ce titre, ils
présentent des applications thérapeutiques très intéressantes.

Les fonctions de la plupart des tissus sont modulées par des substances
endogènes (hormones, transmetteurs, etc.) ou exogènes. Certaines de ces
15 substances voient leur effet biologique relayé au niveau intracellulaire par des
effecteurs enzymatiques, comme l'adénylate cyclase ou la guanylate cyclase. La
stimulation de ces enzymes entraîne une élévation des taux intracellulaire d'AMP
cyclique (AMPC) ou de GMP cyclique (GMPc), seconds messagers impliqués
dans la régulation de nombreuses activités cellulaires. Ces nucléotides cycliques
20 sont dégradés par une famille d'enzymes, les phosphodiesterases (PDE), divisée
en au moins 7 groupes. L'un d'entre eux, la PDE4, est présente dans de très
nombreux tissus (cœur, cerveau, muscle lisse vasculaire ou trachéobronchique,
etc...) et hydrolyse spécifiquement l'AMP cyclique.

Les inhibiteurs de PDE4, en ralentissant la dégradation de l'AMP cyclique,
25 augmentent ou maintiennent le taux d'AMPC dans les cellules, et trouvent leur
application en particulier dans le traitement de maladies inflammatoires ou de
pathologies de la musculature lisse trachéobronchique, en associant à la fois un
effet anti-inflammatoire à une relaxation du muscle lisse.

La demanderesse a maintenant mis en évidence les effets inhibiteurs de phosphodiesterases de nucléotides cycliques de certaines 2,3-benzodiazépines ou benzodiazépin-4-ones, notamment inhibiteurs de la PDE4. L'invention décrit également de nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE4, et possèdent préférentiellement un excellent profil de sélectivité vis-à-vis des autres isoformes de PDE, notamment une action faible sur la PDE3. En outre, les composés préférés selon l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires et/ou des effets centraux importants (anticonvulsivants, anxiolytiques, sédatifs, antidépresseurs), et sont avantageusement dénués d'effets hypotenseurs ou émétiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés de formule générale (I) ou (I')



dans lesquelles :

- R_1 est un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{18}) aryle, (C_6-C_{18}) aryle (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_6) alkyle (C_6-C_{18}) aryle, (C_5-C_{18}) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle (C_6-C_{12}) aryle, (C_5-C_{12}) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R_2 et R_3 forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

. R_4 est un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_2-C_6) alkényle, (C_2-C_6) alkynyle, phényle ou un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus ;

- 5 . R_5 et R_5' , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényle substitué ou un groupe (C_1-C_6) alkylphényle, substitué ou non, ou, R_5 et R_5' forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6
10 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

. R_7 et R_8 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe OR_2 , R_2 étant tel que défini ci-avant,

- 15 les groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkényle, alkynyle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un atome d'halogène, un groupe OH, =O, NO_2 , NH_2 , CN, $COOH$, CF_3 , un groupe
20 (C_1-C_6) alkoxy et un groupe $NHCOR_2$ ou $CONR_2R_3$, dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis ci-avant,

- pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la
25 phosphodiesterase 4 (PDE4). L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement des pathologies impliquant une dérégulation des taux intracellulaires d'AMP cyclique.
L'invention a également pour objet des composés nouveaux de formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessous.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés tels que définis ci-avant, et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

5 Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle. Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on
10 parle de groupe arylalkyle. Des exemples de groupes arylalkyle sont notamment benzyle et phénétyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant comprendre avantageusement de 3-6 atomes de carbone et être mono- ou poly-cyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et cyclohexyle.

15 Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphthyle et bi-phényle.

20 Les groupes « hétéroaryles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques tels que définis ci-dessus comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés aromatiques cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et 1 ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S.

25 Parmi les groupes hétéroaryle préférés, on peut citer notamment les groupes benzothiényl, benzofuryl, pyrrolidinyl, morpholino, thiazolyle, thiényl, furyl, pyranyle, pyrrolyl, 2H-pyrrolyl, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle.

30 Les groupes aryles et hétéroaryles peuvent être substitués par un groupe alkyle, alkényle ou alkynyle tels que définis ci-dessus. Dans le cas, d'un aryle ou

d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkyle on parle de groupe alkylaryle. Des exemples de groupes alkylaryle sont notamment tolyle, méthylyle et xilyle. Dans le cas, d'un aryale ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkényle on parle de groupe alkénylaryle. Des exemples de groupes alkénylaryle sont notamment le
5 groupe cinnamyle. Dans le cas, d'un aryale ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkynyle on parle de groupe alkynylaryle.

Les groupes « alkényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs double-liaisons. Ils comportent
10 avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2 double-liaisons. Les groupes alkényles peuvent être substitués par un groupe aryale tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkényle.

Les groupes « alkynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons. Ils comportent
15 avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2 double-liaisons. Les groupes alkynyles peuvent être substitués par un groupe aryale tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkynyle.

Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle et cycloalkyle définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On préfère tout particulièrement les groupes méthoxy ou éthoxy.

20 Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome » on entend un atome choisi parmi O, N et S.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet des composés de formule
25 générale (I) ou (I') telle que définie précédemment dans laquelle R_4 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-dessus et R_1 est un groupe (C_1 - C_6) alkyle, (C_3 - C_6) cycloalkyle, (C_1 - C_6)alkyle(C_6 - C_{18})aryle, (C_5 - C_{18}) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un
30 groupe (C_1 - C_6) alkyle, (C_3 - C_6) cycloalkyle (C_6 - C_{12}) aryale, (C_5 - C_{12}) hétéroaryle

comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote.

5

Ainsi, l'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessus, dans lesquelles R₁, R₄, R₅, R_{5'}, R₇ et R₈ sont tels que définis ci-dessus, à l'exclusion des composés dans lesquels :

- 10 - R₁ représente le groupe 3,4-diméthoxyphényle, R₄ représente méthyle, R₅ représente éthyle, R_{5'} représente hydrogène et R₇ et R₈ représentent méthoxy ;
- R₁ représente le groupe 4-aminophényle, R₄ représente méthyle, R₅ et R_{5'} représentent hydrogène et R₇ et R₈ représentent méthoxy ;
- 15 - R₁ représente le groupe 3-chlorophényle, R₄ représente méthyle, R₅ et R_{5'} représentent hydrogène et R₇ et R₈ représentent méthoxy

- 25 L'invention a également pour objet des composés de formule générale (I) ou (I') telle que définie précédemment, à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R₅ représente un radical (C₁-C₆) alkyle ou phényle substitué et R_{5'} représente un atome d'hydrogène et à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R₅ et R_{5'} représentent simultanément un atome d'hydrogène, notamment lorsque R₇ et R₈ représentent un groupe méthoxy et R₁ représente un groupe diéthoxyphényle ou 3-chlorophényle.

25

L'invention a également pour objet des composés de formule générale (I) dans laquelle R₁, R₄, R₅, R_{5'}, R₇ et R₈ sont tels que définis ci-dessus sous réserve que R₄ ne représente pas méthyle.

- L'invention a également pour objet des composés de formule générale (I) dans laquelle R₁, R₅, R_{5'}, R₇ et R₈ sont tels que définis ci-dessus et R₄ est un
- 30

atome d'halogène ou un groupe (C₂-C₆) alkényle, (C₂-C₆) alkynyle, phényle ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus.

- L'invention a en outre pour objet des composés de formule générale (I) ou (I') dans laquelle R₄, R₅, R₅', R₇ et R₈ sont tels que définis ci-dessus et R₁ est (i) un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle ou (C₅-C₁₂) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou (ii) un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus.

- On préfère les composés de formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R₄ est choisi parmi un atome d'halogène de préférence chlore, un groupe (C₂-C₆) alkynyle, et un groupe NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ et R₃ indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆) hydroxyalkyle ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble une chaîne de formule - (CH₂)_m-(O)_n-(CH₂)₂ dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 3 et n est égal à 0 ou 1.

- Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, R₄ représente le groupe NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ est choisi parmi un groupe (C₁-C₆) alkyle et (C₁-C₆) hydroxyalkyle ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble une chaîne de formule -(CH₂)_m-(O)_n-(CH₂)₂- dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 3, de préférence égal à 2, et n est égal à 0 ou 1. Un groupe particulier comprend les composés dans lesquels R₄ représente le groupe NR₂R₃, R₂ et R₃ représentant chacun un groupe (C₁-C₆) alkyle.

- Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, les composés de formule (I') sont tels que définis ci-dessus avec R₁ est un groupe phényle substitué ou un groupe naphthyle éventuellement substitué.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les composés de formule générale (I) ou (I') sont tels que définis ci-avant avec R₁ est un groupe (C₆-C₁₈) aryle, de préférence un groupe phényle non substitué.

- Un autre groupe préféré comprend les composés de formule générale (I) ou (I') telle que définie ci-dessus dans lesquelles R₁ est un groupe hétéroaryle,

substitué ou non. De tels composés présentent une action inhibitrice des phosphodiesterases particulièrement prononcée.

Un autre groupe particulièrement préféré est constitué par les composés de formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessus dans lesquelles R_7 et R_8 représentent un groupe éthoxy, à l'exception du composé 1-(2-chlorophényl)-4-méthyl-7,8-diéthoxy-5H-2,3-benzodiazépine. Comme illustré dans les exemples, de tels composés présentent une action inhibitrice des phosphodiesterases particulièrement prononcée.

Dans ce cadre, les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels de formule (I) dans laquelle R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène ou un radical (C1-C6) alkyle, R_4 et R_5 n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène, R_5 représentant avantageusement un radical (C1-C6) alkyle.

Des composés particuliers sont les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 est un groupe phényle non substitué, R_4 est un halogène, un groupe (C₂-C₆) alkyle, (C₂-C₆) alkynyle, ou un groupe NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle ou (ii) R_2 et R_3 forment ensemble un groupe $(CH_2)_n$, n étant un entier compris entre 3 et 6 inclus ou un groupe $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R_5 et R_5' sont un atome d'hydrogène et R_7 et R_8 représentent un groupe OMe.

D'autres composés particulièrement avantageux sont les composés de formule générale (I) ou (I') dans laquelle R_1 est un groupe hétéroaryle, R_7 et R_8 représentent un groupe éthoxy, et R_4 , R_5 et R_5' sont tels que définis ci-avant. De préférence, R_4 est un groupe (C₁-C₃) alkyle, R_5 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃) alkyle, et R_5' est un atome d'hydrogène.

De manière générale les composés de formule (I) ou (I') présentant l'activité la meilleure sont ceux pour lesquels :

- R₁ est un groupe phényle substitué (en particulier 4-chlorophényle, fluorophényle, bromophényle, hydroxyphényle ou méthoxyphényle), 2-benzo[b]thiényne, 4-(2-furyl)phényle, 2-naphtyl, 4-biphényle, cinnamyle, et/ou
- 5 - R₄ est un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₂-C₆) alkynyle, ou un groupe SH, OH, en particulier un groupe (C₁-C₃) alkyle, notamment méthyle ou éthyle ; et/ou
- R₅ et R₅' sont un atome d'hydrogène et/ou
- R₅ est un groupe (C₁-C₃) alkyle, notamment éthyle ou propyle, et R₅' est un atome d'hydrogène, et/ou
- 10 - R₇ et R₈ représentent le groupe méthoxy ou éthoxy, de préférence éthoxy.

Les composés tout particulièrement préférés sont les suivants :

- Tofisopam, Girisopam, Nérissopam,
- 15 -7,8-diméthoxy-1-(2-naphtyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 7,8-diméthoxy-1-[(4-phényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(5-chloro-2-naphtyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 20 -1-(3-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 7,8-diméthoxy-1-[(3-phényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 25 -1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
- 30 one

- 1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
-7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
5 -7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
-1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
-1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
-7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
10 -1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
-7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
-7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

D'autres composés particuliers au sens de l'invention sont les composés
15 suivants :

- 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
7,8-diméthoxy-4-méthylamino-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
20 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5*H*-2,3-benzodiazépine,
7,8-diméthoxy-4-(*N,N*-diméthylamino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-*n*-propylamino-5*H*-2,3-benzodiazépine,
7,8-diméthoxy-4-(1-morpholino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
4-(2-hydroxyéthylamino)-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
25 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5*H*-2,3-benzodiazépine,
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
4-*n*-butyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
4-mercapto-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
30 7,8-diméthoxy-5-méthyl-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,

- 4,7,8-triméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
1-benzyl-3,5-dihydro-7,8-diméthoxy-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
7,8-diméthoxy-1-(7-méthoxy-2-nahtyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
5 7,8-diméthoxy-4-méthyl-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
1-(4-*tert*-butylphényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(2-benzo[b]thiényl)-7-méthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(3-chloro-2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
10 1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(2,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-
15 4-one, et
1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

- Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un
20 usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases
25 pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

- L'invention a également pour objet une composition comprenant un composé tel que défini ci-dessus et un véhicule ou un excipient acceptable sur le
30 plan pharmaceutique.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être injectés par voie systémique ou orale, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies
5 intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée et orale étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc.,
10 compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la
15 carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération
20 prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses
25 pouvant varier entre 0.1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur différentes phosphodiesterases des nucléotides cycliques, notamment la PDE4 et la PDE2, et peuvent également présenter une action sur certains sous-types de PDE. Ainsi, quatre sous-types de la PDE4 ont été mis en évidence, désignés PDE4A-D. Les
5 composés de l'invention peuvent présenter des effets biologiques particuliers selon le sous-type de PDE4 affecté. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être des inhibiteurs (sélectifs) de PDE-4A, de PDE-4B, de PDE-4C et/ou de PDE-4D. Des composés de l'invention inhibiteurs de PDE-4B sont particulièrement intéressants pour le traitement de la dépression ou de désordres psychiatriques,
10 par exemple. Certains composés de l'invention présentent un profil d'inhibiteur spécifique de la PDE2 et possèdent également à ce titre des propriétés thérapeutiques avantageuses.

Les composés selon l'invention inhibiteurs de PDE4 sont particulièrement
15 intéressants dans le traitement de pathologies concernant l'inflammation et la relaxation bronchique, et plus particulièrement dans l'asthme et les bronchopaties chroniques obstructives, mais également dans d'autres affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les maladies autoimmunes, les scléroses multiples
20 (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le choc septique ou le sida.

Les composés de l'invention sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central, telles que plus spécifiquement pour le traitement d'une pathologie choisie parmi
25 la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, la fibromyalgie, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia ») et la maladie de Crohn.

Un objet particulier de l'invention réside donc dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de désordres du système nerveux, notamment central, de nature chronique ou aiguë.

5. Un objet plus particulier réside dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central (e.g., neuro-inflammation).

- 10 L'invention concerne aussi l'utilisation des composés à titre d'agents anxiolytiques, anti-convulsivants, sédatifs ou pour le traitement des troubles de la mémoire ou de troubles cognitifs.

L'invention concerne aussi l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement de pathologies neuro-dégénératives.

- 15 Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aigus.

- 20 La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés décrits comme agent anti-inflammatoire, par exemple pour le traitement de l'ostéoporose ou de l'arthrite rhumatoïde.

- 25 Les composés préférés de l'invention possèdent avantageusement une puissante activité inhibitrice d'un ou plusieurs sous-types de la PDE4 et/ou une action sur la PDE2. Les composés préférés de l'invention présentent en outre un profil de sélectivité avantageux, notamment une activité faible vis-à-vis de la PDE3.

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

A cet égard, selon un premier procédé, les composés de formule générale (I) selon l'invention, dans lesquels R₄ est différent de chlore, peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle R₄ est un atome de chlore en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

- 5 1. Lorsque R₄ dans la formule du produit final est un groupe NR₂R₃, par réaction avec une amine de formule HNR₂R₃, dans un solvant protique à température ambiante.

Comme solvant, on peut citer en particulier les alcools, notamment l'éthanol.

- 10 2. Lorsque R₄ dans la formule du produit final est un groupe (C₁-C₆) alkyle, par réaction avec un composé de formule R₄Li, dans un solvant anhydre à une température comprise entre -80 et -20 °C, de préférence aux alentours de -78°C.

Comme solvant, on peut citer les éthers, notamment le THF.

- 15 3. lorsque R₄ dans la formule du produit final est un groupe (C₁-C₆) alkényle, par réaction avec un composé de formule 1-alkénylcatécholborane, en présence d'un catalyseur au palladium, dans un solvant de type acétonitrile, à température comprise entre 50 et 80°C ou par hydrogénation catalytique des composés où R₄ dans la formule du produit final est un groupement C₁-C₆ alkyne en utilisant un catalyseur empoisonné.

- 20 4. lorsque R₄ dans la formule du produit final est un groupe (C₁-C₆) alkyn-1-yle, par réaction avec un composé de formule R₄H en présence d'iodure de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base, par exemple la triéthylamine.

Comme solvant, on peut utiliser notamment l'acétonitrile ; la réaction est effectuée de préférence à température ambiante

- 25 5. lorsque R₄ dans la formule du produit final est un groupe (C₆-C₁₂) aryle, par réaction avec un composé de formule R₄B(OH)₂, de phosphate de potassium et de tétrakis(triphénylphosphine)Pd(0), à une température comprise entre 80 et 120 °C, de préférence aux environs de 100°C.

Comme solvant, on préfère utiliser un solvant aprotique polaire, par exemple le DMF.

6. lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe OR_2 , par réaction avec un alcool de formule HOR_2 à température ambiante ;

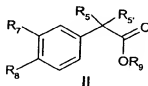
5 7. lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe SR_2 , par réaction avec un thiol de formule R_4SH . Comme solvant on peut citer notamment le THF.

8. Les composés où R_4 dans la formule du produit final est un groupe SH peuvent être obtenus directement en traitant les composés où R_4 est un groupe OH par le réactif de Lawesson.

15 Les composés de formule générale (I) dans laquelle R_4 représente un atome de chlore peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule (I') selon l'invention avec $POCl_3$. Cette réaction est réalisée avantageusement dans un solvant aprotique polaire, tel que le chloroforme à une température comprise entre 90 et 130 °C pendant une durée comprise entre 0,5 et 1,5 heures sous tube scellé en présence d'amine aromatiques telles que la diméthylaniline ou la diméthylaminopyridine.

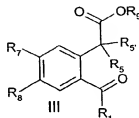
20 Les composés de formule générale (I') selon l'invention peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

- a) réaction d'un composé de formule générale (II)



25 dans laquelle R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment et R_9 représente un groupe alkyle en C_1 - C_4 , de préférence méthyle ;

avec un composé comprenant un groupe acyle de formule R_1CO pour obtenir un composé de formule (III)



5

dans laquelle R_1 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment ;

b) réaction du composé de formule (III) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (I') dans laquelle R_1 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment.

10

L'agent d'acylation de l'étape a) est de préférence un halogénure d'acyle, notamment un chlorure d'acyle.

La réaction est avantageusement effectuée en présence d'un acide de Lewis tel que $SnCl_4$, dans un solvant inerte à température ambiante. On peut citer comme solvants les hydrocarbures et leurs dérivés halogénés, par exemple le $CHCl_3$. En fin de réaction, le produit obtenu est repris dans un alcool, par exemple le méthanol et la réaction est poursuivie à température ambiante.

L'étape b) est effectuée avantageusement en présence d'hydrate d'hydrazine, par exemple dans un alcool, à une température comprise entre 100 et 150 °C de préférence aux alentours de 150°C sous tube scellé pendant une durée comprise entre 3 et 10 heures, de préférence d'environ 3 heures , et poursuivie dans un acide, par exemple de l'acide acétique au reflux pendant une durée de 20 à 60 minutes.

25

L'invention est illustrée par les exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

5 **EXEMPLE 1 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I' SELON L'INVENTION**

1.1. Synthèse des intermédiaires de formule III

10 Les composés suivants ont été synthétisés :

2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa.

4,5-diméthoxy-2-(2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIb.

2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIc.

15 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIId.

2-(2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl)propionate de méthyle IIIe.

4,5-diméthoxy-2-(1-oxo-2-phényléthyl)phényl acétate de méthyle IIIf.

[4,5-diméthoxy-2-(4-phénylbenzoyl)phényl]acétate de méthyle IIIG.

4,5-diméthoxy-2-(7-méthoxy-2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIh.

20 2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIi.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIj.

2-(4-tert-butylbenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIk.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-5-méthoxyphényl acétate de méthyle IIIl.

2-(3-chlorobenzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle

25 IIIm.

2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIn.

2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIo.

2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIp.

2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle IIIq.

30 2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIr.

2-[2-(2-benzo[b]thiényl)carbonyl-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle IIIs.
2-(3-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIt.

2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa.

5

Ajouter au goutte à goutte et à 0°C à une solution de 13 g (61,8 mmoles) de 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle dans 150 mL de CHCl_3 , 17,4 mL (124 mmoles) de chlorure de benzoyle. Ajouter à cette solution, au goutte à goutte, 14,5 mL (124 mmoles) de chlorure d'étain (IV). Laisser revenir à température ambiante. Après 6 heures à température ambiante, ajouter lentement 100 mL de MeOH absolu et Evaporer à sec. Ajouter 400 mL d' H_2O et extraire 3 fois avec 400 mL d' Et_2O . Sécher les fractions organiques sur Na_2SO_4 . Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hexane 1). Recristalliser dans l' EtOH . On obtient 16,6 g de cristaux incolores. Rdt : 85%. Le produit peut être isolé ou
15 utilisé directement dans la suite des réactions.

4,5-diméthoxy-2-(2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIf.

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-naphthoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53%. $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ 3,56 (s, 3H, OCH_3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 2H, CH_2), 4,00 (s, 3H, OCH_3), 6,82 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,54-8,12 (m, 6H Ar), 8,24 (s, 1H Ar).

2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIf.

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-chlorobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre.

2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIId.

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 3-chlorobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre.

5 **2-(2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl)propionate de méthyle IIIe.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle par le 2-(3,4-diméthoxyphényl)propionate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre.

10

4,5-diméthoxy-2-(1-oxo-2-phényléthyl)phényl acétate de méthyle IIIf.

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de phénacétyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 42%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,72-3,96 (m, 8H, 2 x OCH₃ + CH₂), 4,26 (s, 2H, CH₂), 6,75 (s, 1H Ar), 7,27-7,41 (m, 6H Ar).

15

[4,5-diméthoxy-2-(4-phénylbenzoyl)phényl]acétate de méthyle IIIg.

20 En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-biphénylcarbonyl, on obtient de la même manière le produit titre.

4,5-diméthoxy-2-(7-méthoxy-2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIh.

25 En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 7-méthoxy-2-naphthoyle, on obtient de la même manière le produit titre.

2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIi.

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 5-chloro-2-naphthoyle, on obtient de la même manière le produit titre.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIj.**

5

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de benzo[b]thiophène carbonyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,02 (s, 3H, OCH₃), 6,92 (s, 1H Ar), 7,26 (s, 1H Ar), 7,41-

10 7,54 (m, 2H Ar), 7,81 (s, 1H Ar), 7,88-7,98 (m, 2H Ar).

2-(4-tert-butylbenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIk.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-
15 (tert-butyl)benzoyle on obtient de la même manière le produit titre.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-5-méthoxyphényl acétate de méthyle **IIIl.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIj** le 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle par
20 le 3-méthoxyphénylacétate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre.

**2-(3-chlorobenzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de
méthyle **IIIm**.**

25

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-(3-chlorobenzo[b]thiophène)carbonyle on obtient de la même manière le produit titre.

2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIn.**

30

- En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-bromobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 10%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,62 (s, 3H, CH₃), 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,85 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,60-7,69 (m, 4H Ar).

2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIo.

- En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2,4-dichlorobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,71 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 4,00 (s, 2H, CH₂), 6,82 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,35-7,38 (m, 2H Ar), 7,48 (s, 1H Ar).

2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIp.

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-iodobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre.

2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle IIIq.

En remplaçant dans l'exemple **IIIc** le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 3,4-diéthoxyphényl acétate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.

2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIr.

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 5-chlorobenz[o]b]furylcarbonyl on obtient de la même manière le produit titre.

2-[2-(2-benzo[b]thiényl)carbonyl-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle **IIIc.**

5

En remplaçant dans l'exemple **IIIj** le 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle par le 2-(3,4-diéthoxyphényl)butyrate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.

10 2-(3-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIt.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 3-bromobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre.

15

1.2. Synthèse des produits de formule I' (ou IV)

Les composés suivants ont été synthétisés :

- 20 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVa.
7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVb.
1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVc.
1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVd.
7,8-diméthoxy-5-méthyl-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVe.
25 1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVf.
7,8-diméthoxy-1-(4-phénylphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVg.
7,8-diméthoxy-1-(7-méthoxy-2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVh.
1-(5-chloro-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
30 IVi.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
IVj.

1-(4-*tert*-butylphényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
IVk.

5 1-(2-benzo[b]thiényl)-7-méthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVI.

1-(3-chloro-2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one, IVm.

1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépín-4-one IV_n.

1-(2,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
10 IV₀.

1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVp.1-(3-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVq.

1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVr.

15 1-(benzo[b]thienyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVs.

1-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVt.

7,8-diméthoxy-1-[(3-phényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
IVu.

20

7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVa.

Chaque échantillon est chauffé en tube scellé à 150°C pendant 3 h, 500 mg (1,59 mmole) de 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa**, 2 mL d'hydrate d'hydrazine et 12 mL d'EtOH. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 10 mL d'AcOH. Chauffer à reflux durant 25 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 60 mL d'H₂O glacée. Laisser cristalliser à 0°C pendant 5 minutes. Filtrer et laver 2 fois avec 5 mL d'H₂O, 2 fois avec 3 mL d'EtOH et 2 fois avec 5 mL de pentane. Recrystalliser dans EtOH/Et₂O. Rdt : 82%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,51 (s, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s,

1H Ar), 7,43-7,48 (m, 3H Ar), 7,62-7,65 (m, 2H Ar), 8,66 (s large, 1H échangeable, NH).

7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVb

5

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 4,5-diméthoxy-2-(2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIb on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,56 (s, 2H, CH₂), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 6,74 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,53-7,60 (m, 2H Ar), 7,82-8,00 (m, 5H Ar), 8,53 (s large, 1H échangeable, NH).

10

1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVc

15

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIc on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 64%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : 3,51 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,63 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,51 (système AB, Δδ = 0.17 ppm, J_{AB} = 6 Hz, 4 H Ar), 8,61 (s large, 1H échangeable, NH).

20

1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVd.

25

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIId on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 64% (pour les 2 étapes). F : 270-273°C. ¹H-RMN (300 MHz, dmsO-D₆) : δ 3,45 (s, 2H, CH₂), 3,62 (s, 3H,

CH₃), 3,88 (s, 3H, CH₃), 6,65 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,47-7,63 (m, 4H Ar), 10,99 (s, 1H échangeable, NH).

7,8-diméthoxy-5-méthyl-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one

5 IVe

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl)propionate de méthyle IIIc on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53% (pour les 2 étapes).

10 ¹H-RMN (300 MHz, dmsO-D₆) : δ 1,67 (s large, 3H, CH₃), 3,32-3,37 (m, 1H, H⁵), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,40-7,51 (m, 3H Ar), 7,64-7,67 (m, 2H Ar), 8,51 (s, 1H échangeable, NH).

1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVf.

15

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 4,5-diméthoxy-2-(1-oxo-2-phényléthyl)phényl acétate de méthyle IIIf on obtient de la même manière le produit titre. ¹H-RMN (200 MHz, dmsO-D₆) : δ 3,14 (s, 2H, COCH₂), 3,76 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4,18 (s, 2H, CH₂), 6,87 (s, 1H Ar), 7,11-7,23 (m, 6H Ar), 10,60 (s large, 1H échangeable, NH).

20

7,8-diméthoxy-1-(4-phénylphényl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one, IVg.

25 En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le [4,5-diméthoxy-2-(4-phénylbenzoyl)phényl]acétate de méthyle IIIg, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 51%. F : 218-221°C.

7,8-diméthoxy-1-(7-méthoxy-2-naphthyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one, IVh.

- En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 4,5-diméthoxy-2-(7-méthoxy-2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle **IIIh**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 39%. F : 260-263°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,59 (s, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,95 (s, 3H, CH₃), 4,03 (s, 3H, CH₃), 6,78 (s, 1H Ar), 6,92 (s, 1H Ar), 7,16-7,22 (m, 2H Ar), 7,70-7,94 (m, 4H Ar), 8,44 (s large, 1H échangeable, NH).

10

1-(5-chloro-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVi.

- En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIi** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 51%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,60 (s, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃), 4,03 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,93 (s, 1H Ar), 7,36-7,45 (m, 1H Ar), 7,82-8,31 (m, 5H Ar), 8,54 (s, 1H échangeable, NH).

20

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVj.

- En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIj** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 69%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,52 (s, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,87 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,72-7,91 (m, 2H Ar), 8,51 (s, 1H échangeable, NH).

30

1-(4-*tert*-butylphényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVk.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(4-*tert*-butylbenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIk on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 41%. F : 214°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,37 (s, 9H, 3 x CH₃), 3,49 (s, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,74 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,42-7,60 (m, 4H Ar), 8,35 (s, 1H échangeable, NH).

1-(2-benzo[b]thiényl)-7-méthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVl.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-5-méthoxyphényl acétate de méthyle IIIl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%. F : 264°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,57 (s, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, CH₃), 6,91-7,00 (m, 2H Ar), 7,32-7,45 (m, 3H Ar), 7,59-7,63 (m, 1H Ar), 7,72-7,75 (m, 1H Ar), 7,86-7,88 (m, 1H Ar), 8,42 (s, 1H échangeable, NH).

1-(3-chloro-2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one, IVm.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-chlorobenzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIIm on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%.

1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVn.

En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **III_n** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61%.

5

1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one
IV_n.

10 En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **III_n** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 29%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,50 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,63 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,50-7,59 (m, 4H Ar), 8,41 (s, 1H échangeable, NH).

15 **1-(2,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one** **IV_o.**

20 En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **III_o** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 12%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,60 (s, 2H, CH₂), 3,69 (s, 3H, CH₃), 3,96 (s, 3H, CH₃), 6,37 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,40-7,60 (m, 3H Ar), 8,51 (s, 1H échangeable, NH).

25 **1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**
IV_p.

30 En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **III_p** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 62%. ¹H-RMN (300

MHz, CDCl_3) : δ 3,50 (s, 2H, CH_2), 3,74 (s, 3H, CH_3), 3,97 (s, 3H, CH_3), 6,63 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,36-7,80 (m, 4H Ar), 8,57 (s, 1H échangeable, NH).

5 **1-(3-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVq.**

En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle **IIIq** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24% (pour les 2 étapes). F :
10 182-183°C. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,37 (t, 3H, CH_3), 1,51 (t, 3H, CH_3), 3,48 (s, 2H, CH_2), 3,92 (q, 2H, CH_2), 4,17 (q, 2H, CH_2), 6,64 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,33-7,50 (m, 3H Ar), 7,65 (d, 1H Ar), 8,58 (s, 1H échangeable, NH).

15 **1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVr.**

En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(5-chlorobenzobenzofurylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIr** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33%.
20 F : 249-252°C. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 3,53 (s, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, CH_3), 3,99 (s, 3H, CH_3), 6,87 (s, 1H Ar), 7,00 (s, 1H Ar), 7,10 (s, 1H Ar), 7,35-7,39 (m, 1H Ar), 7,53-7,62 (m, 2H Ar), 8,76 (s, 1H échangeable, NH).

25 **1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVs.**

En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-[2-(2-benzo[b]thiényl)carbonyl-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle **IIIs** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 23%.
30 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,11 (t, J = 6,21, 3H, CH_3), 1,40-1,46 (m, 3H,

CH_3), 1,53 (t, $J = 7,92$, 3H, CH_3), 1,96-2,43 (m, 2H, CH_2), 3,02-3,07 (t, $J = 6,01$, 1H, H^5), 4,04-4,24 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6,83 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,35-7,90 (m, 5H Ar), 8,39 (s, 1H échangeable, NH).

5 **1-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**
IVt.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle
10 **III**t on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 3,51 (s, 2H, CH_2), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,98 (s, 3H, OCH_3), 6,64 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,28-7,84 (m, 4H Ar), 8,47 (s large, 1H échangeable, NH).

15 **7,8-diméthoxy-1-[(3-phényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**
IVu.

Chauffer à 90°C pendant 12 heures un mélange de 100 mg (0,267 mmole) de 1-
20 (3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVt, 44 mg (0,356 mmole) d'acide phenylboronique, 30 mg de tétrakis-triphénylphosphine $\text{Pd}(0)$, 251 μL de Na_2CO_3 et 291 μL d'EtOH dans 5 mL de toluène. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt / Hexane 1/1). Recristalliser dans EtOH. Rdt : 61%. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 3,52 (s, 2H, CH_2), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,96 (s, 3H, OCH_3), 6,72 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar),
25 7,38-7,69 (m, 9H Ar), 8,80 (s large, 1H échangeable, NH).

EXEMPLE 2 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE GÉNÉRALE

I

2.1. Synthèse des composés de formule (I) dans laquelle R4 est un atome de chlore (composés de formule V)

4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va.

5
Chauffer en tube scellé pendant 45 minutes à 120°C un mélange de 150 mg (0,51 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVa, 200 µL de diméthylaniline et 500 µl de POCl₃ dans 10 mL de CHCl₃. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Ajouter 30 mL d'AcOEt et 3 mL de triéthylamine. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie AcOEt 1/Hexane 4 puis AcOEt 1/Hexane 1). Triturer dans 3 mL d'Et₂O. Filtrer. Laver avec 2 fois 3 mL de pentane. Rdt : 57%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,54-3,65 (m, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃), 4,02 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,42-7,50 (m, 3H Ar), 7,68-7,70 (m, 2H Ar).

10
15

4-chloro-1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-5H-2,3-benzodiazépine Vb.

En remplaçant dans l'exemple Va la 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVa par la 1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVd on obtient de la même manière le produit titre.

20

2.2. Synthèse des Produits de Formule (I)

25 Les composés suivants ont été synthétisés :

4-n-butyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ia.

7,8-diméthoxy-4-méthylamino-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ib.

7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5H-2,3-benzodiazépine Ic.

30 1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5H-2,3-benzodiazépine Id.

- 7,8-diméthoxy-4-(*N,N*-diméthylamino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1e.
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-propylamino-5*H*-2,3-benzodiazépine 1f.
7,8-diméthoxy-4-(1-morpholino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1g.
4-(2-hydroxyéthylamino)-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1h.
5 7,8-diméthoxy-4-(1-heptynyl)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1z.
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5*H*-2,3-benzodiazépine 1i.
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1j.
4,7,8-triméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1l.
7,8-diméthoxy-4-méthyl-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1m.
10 7,8-diméthoxy-4-(4-méthylphényl)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1n.

4-*n*-butyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1a.

- Ajouter sous atmosphère inerte et à -78°C à une solution de 150 mg (0,48
15 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Va** dans 7
mL de THF anhydre, 360 µL de *n*-BuLi 1,6M dans le THF. Laisser revenir à
température ambiante. Après 5 minutes ajouter 3 gouttes d'AcOH. Evaporer à
sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/Hexane 1). Recrystalliser
dans CH₂Cl₂/pentane. On obtient 133 mg de cristaux incolores. Rdt : 83%. F :
20 140-142°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 0,91 (t, J = 7,33, 3H, CH₃), 1,23-1,37
(m, 2H, CH₂CH₃), 1,57-1,69 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,42-2,48 (m, 2H,
CH₂(CH₂)₂CH₃), 3,16 (système AB, δ = 0,32, J_{AB} = 12,4, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H,
CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,74 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,40-7,46 (m, 3H Ar),
7,71-7,74 (m, 2H Ar).

25

7,8-diméthoxy-4-méthylamino-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine 1b.

- Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures, un mélange de
50 mg (0,159 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-
30 benzodiazépine **Va**, 2 mL (2 mmoles) de méthylamine 1M dans le THF et de 8

mL d'EtOH. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 et 20 mL d' H_2O et extraire 3 fois avec 20 mL d'AcOEt. Sécher les fractions organiques sur Na_2SO_4 . Evaporer à sec. Recristalliser dans EtOH/ Et_2O . Rdt : 89 %.

F : 212-215°C. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) : δ 2,87 (s, 3H, CH_3), 3,02-3,29 (m, 2H, CH_2), 3,73 (s, 3H, CH_3), 3,96 (s, 3H, CH_3), 6,68 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,35-7,41 (m, 3H Ar), 7,68-7,74 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5H-2,3-benzodiazépine Ic.

En remplaçant dans l'exemple Ib la méthylamine par la pyrrolidine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 67%. F : 228-230°C. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) : δ 1,89-1,97 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$ pyrrolidine), 3,09-3,76 (m, 9H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ pyrrolidine + CH_2), 3,73 (s, 3H, CH_3), 3,96 (s, 3H, CH_3), 6,76 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,35-7,39 (m, 3H Ar), 7,69-7,74 (m, 2H Ar).

1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5H-2,3-benzodiazépine, Id.

En remplaçant dans l'exemple Ia la 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va par la 4-chloro-1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-5H-2,3-benzodiazépine Vb et en remplaçant le *n*-BuLi par le MeLi on obtient de la même manière le produit titre. (girisopam)

7,8-diméthoxy-4-(*N,N*-diméthylamino)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ie.

En remplaçant dans l'exemple Ib la méthylamine par la diméthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 88%. F : 182-184°C. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) : δ 3,06 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,38 (système AB, $\delta = 0,79$, $J_{AB} = 8,8$, 2H, CH_2), 3,75 (s, 3H, CH_3), 3,97 (s, 3H, CH_3), 6,76 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,38-7,40 (m, 3H Ar), 7,71-7,75 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-1-phényl-4-propylamino-5H-2,3-benzodiazépine If.

En remplaçant dans l'exemple **Ib** la méthylamine par la *n*-propylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. F : 202-204°C.

5

7,8-diméthoxy-4-(1-morpholino)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ig.

En remplaçant dans l'exemple **Ib** la méthylamine par la morpholine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 87%. F : 200-202°C. ¹H-RMN (200

10

MHz, CDCl₃) : δ 3,32 (système AB, δ = 0,67, J_{AB} = 13,4, 2H, CH₂), 3,34-3,56 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,72-3,76 (m, 7H, 2 x CH₂ + CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,69 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,38-7,41 (m, 3H Ar), 7,70-7,73 (m, 2H Ar).

4-(2-hydroxyéthylamino)-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ih.

15

En remplaçant dans l'exemple **Ib** la méthylamine par la 2-hydroxyéthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. F : 211-213°C. ¹H-RMN

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,18 (système AB, δ = 0,17, J_{AB} = 12,8, 2H, CH₂), 3,36-

3,57 (m, 2H, CH₂), 3,76-3,80 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,93 (s, 3H, CH₃), 6,62 (s, 1H

20

Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 7,39-7,41 (m, 3H Ar), 7,66-7,69 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-4-(1-heptynyl)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Iz.

Laisser sous agitation à température ambiante pendant 2 heures un mélange de
25 100mg (0,318 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine **Va**, 12 mg de CuI, 7 mg de PdCl₂, 23 mg de triphénylphosphine, 1 mL de triéthylamine, 300 µL de 1-heptyne dans 4 mL de CH₃CN. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hexane 4 puis AcOEt 1/Hexane 2).

On obtient 344 mg d'une huile jaune qui cristallise lentement. Rdt : 92%. F :

30

38°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 0,92 (t, J = 7,02, 3H, CH₃), 1,31-1,47 (m,

4H, (CH₂)₂, 1,55-1,64 (m, 2H, CH₂), 2,38 (t, J = 7,0, 2H, CH₂), 3,29 (système AB, δ = 0,32, J_{AB} = 12,5, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,99 (s, 3H, CH₃), 6,79 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,39-7,46 (m, 3H Ar), 7,69-7,71 (m, 2H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5H-2,3-benzodiazépine II.**

En remplaçant dans l'exemple Iz le 1-heptyne par du 1-propyne condensé à -78°C dans un tube scellé, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 72%. F : 139-141°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 2,04 (s, 3H, CH₃C C), 3,29 (système AB, δ = 0,33, J_{AB} = 12,5, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 4,00 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 2H Ar), 7,40-7,46 (m, 3H Ar), 7,69-7,72 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-1-phényl-4-n-propyl-5H-2,3-benzodiazépine Ij.

15 Hydrogéner à température ambiante et sous pression atmosphérique pendant 4 heures 70 mg (0,22 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5H-2,3-benzodiazépine II dans 10 mL de MeOH en présence de 30 mg de Pd/C. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/Hexane 1). Recristalliser dans CH₂Cl₂/pentane. On obtient 57 mg de produit titre sous forme de cristaux
20 incolores. Rdt : 81%. F : 129-133°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 0,91 (t, J = 7,33, 3H, CH₃), 1,59-1,75 (m, 2H, CH₂CH₃), 2,38-2,46 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,15 (système AB, δ = 0,33, J_{AB} = 12,5, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,40-7,44 (m, 3H Ar), 7,69-7,74 (m, 2H Ar).

25 **4,7,8-triméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine II.**

Laisser à température ambiante et sous atmosphère inerte une solution de 100 mg (0,318 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va
30 dans 10 mL de MeOH. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'une solution saturée de

- NaHCO₃ et 10 mL d'H₂O. Extraire 2 fois avec 20 mL d'AcOEt. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Recrystalliser dans Et₂O. Rdt : 73%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,23 (système AB, δ = 0,13, J_{AB} = 13,1, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 6,77 (s, 2H Ar), 7,40-7,44 (m, 3H Ar), 7,68-7,72 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-4-méthyl-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Im.

- En remplaçant dans l'exemple Ia le *n*-BuLi par le MeLi on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 67%. F : 144-146°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 2,20 (s, 3H, CH₃), 3,19 (système AB, Δδ = 0,24, J_{AB} = 12,2, CH₂), 3,78 (s, 3H, CH₃), 4,02 (s, 3H, CH₃), 6,78 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,42-7,48 (m, 3H Ar), 7,73-7,78 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-4-(4-méthylphényl)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine In.

- Chauffer à 105 °C sous atmosphère inerte pendant 16 heures un mélange de 200 mg (0,64 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va, de 100mg (0,74 mmole) d'acide 4-méthylbenzène boronique, de 152 mg (0,72 mmole) de K₃PO₄ et de 23 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium (0) dans 5 mL de DMF. Ajouter 30 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 1 / Hexane 1). Rdt : 23%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 2,40 (s, 3H, CH₃), 3,61 (système AB, Δδ = 0,91, J_{AB} = 12,8, CH₂), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,98 (t, J = 7,91, 3H, CH₃), 6,84 (s, 2H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,16-7,79 (m, 9H Ar).

EXEMPLE 3 : SYNTHÈSE DE COMPOSÉS DE FORMULE I DANS LAQUELLE R4 EST UN GROUPE SH

4-mercapto-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine, I_o

Chauder à reflux pendant 12 heures un mélange de 80 mg (0,27 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVa, 60 mg de
5 réactif de Lawesson dans 15 mL de toluène anhydre. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt / Hexane 1/4 puis 1/1). Recrystalliser dans AcOEt. Rdt : 69%. F : 166-168°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,71 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 2H, CH₂), 3,89 (s, 3H, CH₃), 6,63 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,43-7,66 (m, 5H Ar), 10,15 (s, 1H
10 échangeable, NH).

EXEMPLE 4 : ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: INHIBITION DES PHOSPHODIESTERASES.**15 4.1. Isolement des phosphodiesterases du muscle lisse**

Un segment de 3 g de média d'aorte bovine fragmenté à l'aide de ciseaux a été homogénéisé à l'aide d'un ultra-turrax puis d'un potter verre-verre dans 7 volumes/poids de tampon A contenant un cocktail d'inhibiteurs de protéases (20
20 mM Tris-HCl, 0,25 M saccharose, 2mM acétate de Mg, 1mM dithiothreitol, 5mM EGTA, 2000 U/ml aprotinine, 10 mg/l leupeptine et 10 mg/l d'inhibiteur trypsique de soja). L'homogénat a été centrifugé pendant 1h à 105000 g. Le surnageant a été déposé sur une colonne de DEAE-Sephacel (15 X 1,6 cm), pré-équilibrée avec le tampon B (tampon A dépourvu de saccharose, d'EGTA et
25 d'inhibiteurs de protéases). La colonne a été lavée jusqu'à ce qu'aucune absorption ne puisse être détectée à 280 nm, puis éluée avec un gradient linéaire en NaCl (0-0,5M) dans le tampon B. Des fractions de 3ml ont été recueillies et les activités enzymatiques ont été déterminées suivant les conditions décrites ci-dessous pour localiser les différentes PDE1, PDE3, PDE4 et PDE5 qui ont été
30 aliquotées et congelées à -80°C (Lugnier et col., Biochem. Pharmacol., 35 (1986)

1746-1751). La PDE2 a été préparée les mêmes techniques à partir des cellules endothéliales bovines (Lugnier et Schini, Biochem. Pharmacol. 1990, 39 ; 75-84).

4.2. Protocole de mesure des Activités phosphodiésterasiques

5

L'activité de la phosphodiésterase des nucléotides cycliques a été déterminée à l'aide d'une méthode radioenzymatique en utilisant de l'AMP ou du GMP cyclique tritié ($1\mu\text{M}$) comme substrat (Lugnier et col., 1986). L'adénosine ou le guanosine monophosphate tritié formé par hydrolyse du nucléotide cyclique
10 marqué a été, dans une seconde incubation avec une nucléotidase en excès, transformé en adénosine ou guanosine tritié. Le nucléoside formé a été séparé des nucléotides par chromatographie sur une résine échangeuse d'anions. La radioactivité du nucléoside a été déterminée par scintillation liquide. Les incubations enzymatiques ont été effectuées dans les conditions où il n'y a pas
15 plus de 15% d'hydrolyse du substrat, chaque point étant en fait en double.

4.2.1. Détermination de l'inhibition de la PDE4.

La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique (CI_{50}) à
20 $1\mu\text{M}$ d'AMP cyclique a été calculée par régression non linéaire (Prism, GraphPad).

4.2.2. Sélectivité

25 Une évaluation de l'activité des composés a été effectuée sur d'autres isoformes de phosphodiésterases, notamment la PDE1 du muscle lisse vasculaire à l'état basal ou activé par la calmoduline, la PDE2 des cellules endothéliales vasculaires à l'état basal ou activé par le GMP cyclique, la PDE3 et la PDE5 du muscle lisse vasculaire.

30

Les résultats obtenus sont présentés dans les Tableaux 1-3 ci-après, où les % représentent le % d'inhibition de l'activité enzymatique produit par 10 μ moles de la molécule testée.

5

Tableau 1

Composés de formule générale (I')

| Exemple | PDE4 CI_{50} (μ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 μ M |
|---------|--|
| IVa | 7,7 |
| IVb | 1,5 |
| IVc | 1,5 |
| IVe | 8,8 |
| IVf | 36% |
| IVg | 2,7 |
| IVh | 7,0 |
| IVi | 1,2 |
| IVj | 1,2 |
| IVk | 3,4 |
| IVm | 14 |
| IVn | 3,9 |
| IVo | 31% |
| IVp | 2,9 |
| IVd | 7,7 |
| IVr | 31 |
| IVu | 2,6 |
| IVq | 0,73 |
| IVs | 0,083 |
| IVI | 11% |

10

Tableau 2Composés de formule générale (I), $R_5' = H$

5

| nom | PDE4 CI_{50} (μM) ou pourcentage d'inhibition à $10\mu M$ |
|----------------|--|
| tofisopam | 0,68 |
| Id (girisopam) | 3,2 |
| Ib | 20% |
| Ic | 12% |
| Ie | 16% |
| If | 16% |
| Ig | 15% |
| Ih | 27% |
| Ii | 21% |
| Ij | 21 |
| Ia | 31% |
| Il | 24% |
| Im | 13,6 |
| Io | 3,4 |

Tableau 3

Sélectivité

10

| Nom | CI_{50} ou pourcentage d'inhibition à $10\mu M$ | | | | |
|----------------|--|------|------|-------|------|
| | PDE1 | PDE2 | PDE3 | PDE4 | PDE5 |
| IVb | 71% | 17 | 4,5 | 1,5 | 38% |
| IVc | 62% | 8,5% | - | 1,5 | 23% |
| IVg | 50% | 16% | 82% | 2,7 | 51% |
| IVi | 69% | 66% | 86% | 1,2 | 58% |
| IVj | 70% | 38% | 73% | 1,2 | 54% |
| IVu | 46% | 38% | 89% | 2,6 | 39% |
| Tofisopam | - | 0,9 | 6 | 0,68 | 33 |
| Id (girisopam) | - | 4 | 22% | 3,2 | 13 |
| Io | - | 11 | 138 | 3,4 | 17 |
| IVq | 51% | 11% | 63% | 0,73 | 62% |
| IVs | 45% | 22% | 59% | 0,083 | 44% |

15

L'ensemble des composés testés montre une forte activité inhibitrice de PDE4. Les molécules préférées selon l'invention présentent un excellent profil de puissance et de sélectivité vis-à-vis de la phosphodiesterase 4, dans la mesure où

ces composés inhibent de manière plus faible les autres PDE, notamment la PDE3.

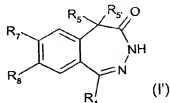
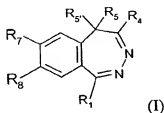
5 EXEMPLE 5: PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES DES COMPOSES DE L'INVENTION

Des composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés anti-inflammatoires sur des cellules mononucléées de sang veineux de donneurs sains (n=4), selon le protocole approuvé par le CCPRB d'Alsace n° 1. Plus particulièrement, les cellules ont été incubées durant 24 heures (plaque de 24 puits) en présence de la molécule testée, après activation par du Lipopolysaccharide (LPS) de *Salmonella Abortis Equi* (5µg/ml) et par de la Phytohémagglutinine (PHA, 1µg/ml) (Cf De Groote et al., Cytokine 4, 1992, 239). Après incubation, les concentrations de TNFα ont été mesurées dans les surnageants de culture par méthode ELISA (Antibody Solutions, Half Moon Bay, CA, USA).

Les résultats observés montrent une inhibition marquée de manière dose-dépendante de la production de TNFα et uniquement celui-ci (par rapport à l'IL1β, IL6 et IL8 qui ne sont pas significativement diminuées) par les composés testés. Par exemple, le composé IVs ramène le taux de TNFα dosé au taux basal après activation des cellules et ceci dès 1µM.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de composés de formule générale (I) ou (I')



dans lesquelles :

- 10 R_1 est un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₆-C₁₈) aryle(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alkyle(C₆-C₁₈)aryle, (C₅-C₁₈) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle (C₆-C₁₂) aryle, (C₅-C₁₂) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble
- 15 une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

- 20 R_4 est un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₂-C₆) alkényle, (C₂-C₆) alkynyle, phényle ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus ;

- 25 R_5 et R_5' , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényle substitué ou un groupe (C₁-C₆)alkylphényle, substitué ou non, ou, R₅ et R_{5'} forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6

atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

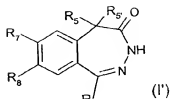
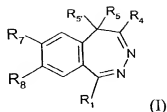
- 5 R₇ et R₈, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe OR₂, R₂ étant tel que défini ci-avant,

les groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkényle, alkynyle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un 10 atome d'halogène, un groupe OH, =O, NO₂, NH₂, CN, COOH, CF₃, un groupe (C₁-C₆) alkoxy et un groupe NHCOR₂ ou CONR₂R₃, dans lequel R₂ et R₃ sont tels que définis ci-avant,

- 15 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la phosphodiesterase 4 (PDE4).

2. Composé de formule générale (I) ou (I') telle que définie dans la revendication 1, dans laquelle R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ sont tels que définis à la revendication 1 et 20 R₁ est un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₁-C₆)alkyle(C₆-C₁₈)aryle, (C₅-C₁₈) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle (C₆-C₁₂) aryle, (C₅-C₁₂) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R₂ et R₃ 25 forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote.

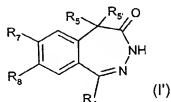
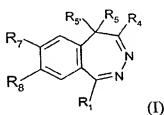
3. Composé de formule générale (I) ou (I')



- dans laquelle R_1 , R_4 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis à la revendication 1, à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R_5 représente un radical
- 5 (C₁-C₆) alkyle ou phényl substitué et R_5' représente un atome d'hydrogène et à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R_5 et R_5' représentent simultanément un atome d'hydrogène, notamment lorsque R_7 et R_8 représentent un groupe méthoxy et R_1 représente un groupe diéthoxyphényle ou 3-chlorophényle.

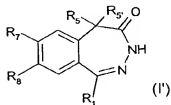
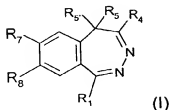
10

4. Composé de formule générale (I) ou (I')



- 15 dans laquelle R_4 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis à la revendication 1 et R_1 est un groupe hétéroaryle.

5. Composé de formule générale (I) ou (I')



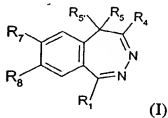
dans laquelle R_1 , R_4 , R_5 et R'_5 sont tels que définis à la revendication 1 et R_7 et R_8 représentent un groupe éthoxy, à l'exception du composé 1-(2-chlorophényl)-4-méthyl-7,8-diéthoxy-5H-2,3-benzodiazépine.

5

6. Composé selon la revendication 5 de formule (I) dans laquelle R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène ou un radical (C1-C6) alkyle, R_4 et R_5 n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène, R_5 représentant de préférence un radical (C1-C6) alkyle.

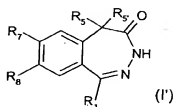
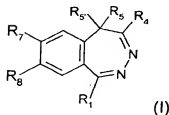
10

7. Composé de formule générale (I)



15 dans laquelle R_1 , R_5 , R'_5 , R_7 et R_8 sont tels que définis à la revendication 1 et R_4 est un atome d'halogène, (C₂-C₆) alkényle, (C₂-C₆) alkynyle, phényle ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1.

20 8. Composé de formule générale (I) ou (I')



dans laquelle R_4 , R_5 , R'_5 , R_7 et R_8 sont tels que définis à la revendication 1 et R_1 est (i) un groupe (C_1 - C_6) alkyle, (C_3 - C_6) cycloalkyle, (C_5 - C_{12}) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou (ii) un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1.

5

9. Composé de formule générale (I) tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que R_4 est choisi parmi un atome d'halogène de préférence chlore, un groupe (C_2 - C_6) alkynyle, et un groupe NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un
- 10 groupe (C_1 - C_6) alkyle, (C_1 - C_6) hydroxyalkyle ou (ii) R_2 et R_3 forment ensemble une chaîne de formule $-(CH_2)_m-(O)_n-(CH_2)_2-$ dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 3 et n est égal à 0 ou 1.

15

10. Composé de formule générale (I) tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que R_4 représente le groupe NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 représente un atome d'hydrogène et R_3 est choisi parmi un groupe (C_1 - C_6) alkyle et (C_1 - C_6) hydroxyalkyle ou (ii) R_2 et R_3 forment ensemble une chaîne de formule $(CH_2)_m-(O)_n-(CH_2)_2$ dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 3, de préférence égal à 2, et n est égal à 0 ou 1.

20

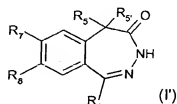
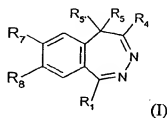
11. Composé de formule générale (I') telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est un groupe phényle substitué ou un groupe naphthyle éventuellement substitué.

25

12. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est un groupe phényle non substitué, R_4 est un halogène, un groupe (C_2 - C_6) alkyle, (C_2 - C_6) alkynyle, ou un groupe NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène ou un

groupe (C₁-C₆) alkyle ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble un groupe (CH₂)_n, n étant un entier compris entre 3 et 6 inclus ou un groupe (CH₂)₂O(CH₂)₂, R₅ et R₅' sont un atome d'hydrogène et R₇ et R₈ représentent un groupe OMe.

5 13. Composé de formule générale (I) ou (I')



dans laquelle R₁ est un groupe hétéroaryle, R₇ et R₈ représentent un groupe éthoxy, et R₄, R₅ et R₅' sont tels que définis à la revendication 1.

14. Composé selon la revendication 13, caractérisé en ce que R₄ est un groupe (C₁-C₃)alkyle, R₅ est un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle, et R₅' est un atome d'hydrogène.

15

15. Composé selon l'une des revendications 2 à 14 choisi parmi les composés suivants :

- 7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 20 -7,8-diméthoxy-1-(4-phénylphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(5-chloro-2-naphtyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(3-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
- 25 one,
- 7,8-diméthoxy-1-(3-phénylphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,

- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-
benzodiazépin-4-one,
1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
5 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
one
1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
one
7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
10 one
7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
one
1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
15 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
ainsi que leurs sels.
20
16. Composition comprenant un composé selon l'une des revendications 2 à 15 et
un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.
17. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 2 à 15 pour la
25 préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie du système
nerveux central.
18. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 2 à 15 pour la
préparation d'un médicament destiné au traitement de la neuro-inflammation.
30

19. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 2 à 15 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dépression.

20. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 15, comprenant la réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle R_4 est un atome de chlore avec :

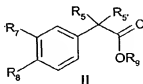
- lorsque R_4 est un groupe NR_2R_3 , un composé de formule HNR_3R_4 , dans un solvant protique à température ambiante ;
- lorsque R_4 est un groupe (C_1-C_6) alkyle, un composé de formule R_4Li , dans un solvant anhydre à une température comprise entre -20 et -80 °C ;
- lorsque R_4 est un groupe (C_1-C_6) alkényle, un composé de formule 1-alkénylcatécholborane, en présence d'un catalyseur au palladium, dans un solvant de type acétonitrile, à température comprise entre 50 et 80 °C ;
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe (C_1-C_6) alkyne, par réaction avec un composé de formule R_4H en présence d'iode de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base ;
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe (C_6-C_{12}) aryle, par réaction avec un composé de formule $R_4B(OH)_2$, de phosphate de potassium et de *tétrakis*-(triphénylphosphine)Pd(0), à une température comprise entre 80 et 120 °C, de préférence aux environs de 100 °C ;
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe OR_2 , par réaction avec un alcool de formule HOR_2 à température ambiante ;
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe SR_2 , par réaction avec un thiol de formule R_4SH ; ou
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe SH , en traitant les composés où R_4 est un groupe OH par le réactif de Lawesson.

21. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R_4 représente un atome de chlore, comprenant la réaction d'un composé de formule (I') tel que défini dans la revendication 1 avec $POCl_3$.

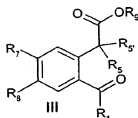
22. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I') selon la revendication 1, comprenant les étapes suivantes :

- réaction d'un composé de formule générale (II)

5



- 10 dans laquelle R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1 et R_9 représente un groupe alkyle en C_1 - C_4 , de préférence méthyle, avec un composé comprenant un groupe acylant de formule R_1CO pour obtenir un composé de formule (III)



- 15 dans laquelle R_1 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1;
et

- 20 - réaction du composé de formule (III) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (I') dans laquelle R_1 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/FR 02/01428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D243/00 C07D409/04 C07D405/04 C07D413/04 A61K31/55
/(C07D409/04, 333:00, 243:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | FR 2 439 189 A (EGYT GYOGYSZERVEGYEZETI GYAR) 16 May 1980 (1980-05-16) examples 28, 36, 37 page 2 | 2 |
| Y | --- | 1-19 |
| Y | FR 6 852 M (EGYESÜLT GYOGYSZER- ÉS TÁP SZERGYÁR) 8 April 1969 (1969-04-08) page 2, column 1 --- | 1-19 |
| | --- -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2002

Date of mailing of the international search report

05/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nt,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/FR 02/01428

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | <p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ENKAKU, MICHIO ET AL: "A new photochemical synthetic route to 2,3-benzodiazepines from isoquinoline N-imides" retrieved from STN Database accession no. 96:68953 XP002183439 abstract & HETEROCYCLES (1981), 16(11), 1923-6,</p> | 2,8 |
| X | <p>--- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGARAJAN, K. ET AL: "Derivatives of 3,5-dihydro-4H-benzo[2,3-diazepin-4-one" retrieved from STN Database accession no. 78:11443 XP002183441 abstract & J. MED. CHEM. (1972), 15(10), 1091-2,</p> | 2,8 |
| X | <p>--- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WERMUTH, C. G. ET AL: "Preparative route to a new type of benzodiazepinone. 1-Aryl-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepin-4- one" retrieved from STN Database accession no. 76:25257 XP002183442 abstract & TETRAEDRON LETT. (1971), (45), 4293-6,</p> | 2,8 |
| Y | <p>--- HORVATH ET AL: "a new psychoactive 5H-2,3-benzodiazepine with a unique spectrum of activity" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, EDITIO CANTOR. AULENDORF, DE. vol. 39, no. 8, 1989, pages 894-899, XP002081294 ISSN: 0004-4172 the whole document</p> | 1-19 |

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/FR 02/01428

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | DALTON C ET AL: "REGIONAL CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE ACTIVITY IN CAT CENTRAL NERVOUS SYSTEM: EFFECTS OF BENZODIAZEPINES (37820)AT" PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY & MEDICINE, WILLIAMS AND WILKINS, XX, vol. 145, 1974, pages 407-410, XP000926723 ISSN: 0037-9727 the whole document --- | 1-19 |
| Y | DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MARTIN, THOMAS J.: "PDE4 inhibitors- a review of the recent patent literature" retrieved from STN Database accession no. 135:235723 CA XP002183444 abstract & IDRUGS (2001), 4(3), 312-338, 2001, ----- | 1-19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 02/01423

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date | |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|------------|
| FR 2439189 | A | 16-05-1980 | HU 179018 B | 28-08-1982 |
| | | | AT 373589 B | 10-02-1984 |
| | | | AT 647279 A | 15-06-1983 |
| | | | AU 532079 B2 | 15-09-1983 |
| | | | BE 879404 A1 | 15-04-1980 |
| | | | BG 60270 B2 | 31-03-1994 |
| | | | CA 1125749 A1 | 15-06-1982 |
| | | | CH 643835 A5 | 29-06-1984 |
| | | | CS 236456 B2 | 15-05-1985 |
| | | | DD 146596 A5 | 18-02-1981 |
| | | | DE 2940483 A1 | 30-04-1980 |
| | | | DK 440179 A , B, | 20-04-1980 |
| | | | ES 485163 A1 | 16-06-1980 |
| | | | FI 793209 A , B, | 20-04-1980 |
| | | | FR 2439189 A1 | 16-05-1980 |
| | | | GB 2034706 A , B | 11-06-1980 |
| | | | GR 74034 A1 | 06-06-1984 |
| | | | JP 1505220 C | 13-07-1989 |
| | | | JP 55092377 A | 12-07-1980 |
| | | | JP 63050354 B | 07-10-1988 |
| | | | NL 7907692 A , B, | 22-04-1980 |
| | | | NO 793349 A , B, | 22-04-1980 |
| | | | PL 219034 A1 | 01-12-1980 |
| | | | SE 439919 B | 08-07-1985 |
| | | | SE 7908481 A | 20-04-1980 |
| | | | SU 1402258 A3 | 07-06-1988 |
| | | | US 4322346 A | 30-03-1982 |
| | | | YU 241079 A1 | 29-02-1984 |
| FR 6852 | M | 08-04-1969 | AT 279617 B | 10-03-1970 |
| | | | AT 279618 B | 10-03-1970 |
| | | | AT 278797 B | 10-02-1970 |
| | | | BE 707730 A | 16-04-1968 |
| | | | CH 519507 A | 29-02-1972 |
| | | | DE 1670642 A1 | 18-03-1971 |
| | | | DK 125650 B | 19-03-1973 |
| | | | DK 118660 B | 21-09-1970 |
| | | | NL 6716753 A , B | 10-06-1968 |
| | | | SE 324154 B | 25-05-1970 |
| | | | US 3736315 A | 29-05-1973 |
| | | | US RE30014 E | 29-05-1979 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale No
PCT/FR 02/01428

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D243/00 C07D409/04 C07D405/04 C07D413/04 A61K31/55
 //(C07D409/04,333:00,243:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X | FR 2 439 189 A (EGYT GYOGYSZERVEGYEZETI GYAR) 16 mai 1980 (1980-05-16) exemples 28,36,37 page 2 | 2 |
| Y | --- | 1-19 |
| Y | FR 6 852 M (EGYESÜLT GYOGYSZER- ÉS TÁPSZERGYÁR) 8 avril 1969 (1969-04-08) page 2, colonne 1 | 1-19 |
| | --- | |
| | -/- | |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/08/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Date internationale No
PCT/FR 02/01428

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| X | <p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ENKAKU, MICHIO ET AL: "A new photochemical synthetic route to 2,3-benzodiazepines from isoquinoline N-imides" retrieved from STN Database accession no. 96:68953 XP002183439 abrégé & HETEROCYCLES (1981), 16(11), 1923-6,</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 2,8 |
| X | <p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGARAJAN, K. ET AL: "Derivatives of 3,5-dihydro-4H-benzo[2,3]diazepin-4-one" retrieved from STN Database accession no. 78:11443 XP002183441 abrégé & J. MED. CHEM. (1972), 15(10), 1091-2,</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 2,8 |
| X | <p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WERMUTH, C. G. ET AL: "Preparative route to a new type of benzodiazepinone. 1-Aryl-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepin-4- one" retrieved from STN Database accession no. 76:25257 XP002183442 abrégé & TETRAHEDRON LETT. (1971), (45), 4293-6,</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 2,8 |
| Y | <p>HORVATH ET AL: "a new psychoactive 5H-2,3-benzodiazepine with a unique spectrum of activity" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, EDITIO CANTOR. AULENDORF, DE, vol. 39, no. 8, 1989, pages 894-899, XP002081294 ISSN: 0004-4172 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 1-19 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De _____ Internationale No
PCT/FR 02/01428

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| Y | <p>DALTON C ET AL: "REGIONAL CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE ACTIVITY IN CAT CENTRAL NERVOUS SYSTEM: EFFECTS OF BENZODIAZEPINES (37820)AT" PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY & MEDICINE, WILLIAMS AND WILKINS, XX, vol. 145, 1974, pages 407-410, XP000926723 ISSN: 0037-9727 le document en entier</p> | 1-19 |
| Y | <p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MARTIN, THOMAS J.: "PDE4 inhibitors- a review of the recent patent literature" retrieved from STN Database accession no. 135:235723 CA XP002183444 abrégé & IDRUGS (2001), 4(3), 312-338, 2001,</p> | 1-19 |

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Date internationale No
PCT/FR 02/01428

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|-----------------------------|
| FR 2439189 | A | 16-05-1980 | HU 179018 B 28-08-1982 |
| | | | AT 373589 B 10-02-1984 |
| | | | AT 647279 A 15-06-1983 |
| | | | AU 532079 B2 15-09-1983 |
| | | | BE 879404 A1 15-04-1980 |
| | | | BG 60270 B2 31-03-1994 |
| | | | CA 1125749 A1 15-06-1982 |
| | | | CH 643835 A5 29-06-1984 |
| | | | CS 236456 B2 15-05-1985 |
| | | | DD 146596 A5 18-02-1981 |
| | | | DE 2940483 A1 30-04-1980 |
| | | | DK 440179 A ,B, 20-04-1980 |
| | | | ES 485163 A1 16-06-1980 |
| | | | FI 793209 A ,B, 20-04-1980 |
| | | | FR 2439189 A1 16-05-1980 |
| | | | GB 2034706 A ,B 11-06-1980 |
| | | | GR 74034 A1 06-06-1984 |
| | | | JP 1505220 C 13-07-1989 |
| | | | JP 55092377 A 12-07-1980 |
| | | | JP 63050354 B 07-10-1988 |
| | | | NL 7907692 A ,B, 22-04-1980 |
| | | | NO 793349 A ,B, 22-04-1980 |
| | | | PL 219034 A1 01-12-1980 |
| | | | SE 439919 B 08-07-1985 |
| | | | SE 7908481 A 20-04-1980 |
| | | | SU 1402258 A3 07-06-1988 |
| | | | US 4322346 A 30-03-1982 |
| | | | YU 241079 A1 29-02-1984 |
| FR 6852 | M | 08-04-1969 | AT 279617 B 10-03-1970 |
| | | | AT 279618 B 10-03-1970 |
| | | | AT 278797 B 10-02-1970 |
| | | | BE 707730 A 16-04-1968 |
| | | | CH 519507 A 29-02-1972 |
| | | | DE 1670642 A1 18-03-1971 |
| | | | DK 125650 B 19-03-1973 |
| | | | DK 118660 B 21-09-1970 |
| | | | NL 6716753 A ,B 10-06-1968 |
| | | | SE 324154 B 25-05-1970 |
| | | | US 3736315 A 29-05-1973 |
| | | | US RE30014 E 29-05-1979 |

Formulaire PCT/SA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)